

23) ヒト網膜微循環ネットワークの血管壁酸素消費量と血管壁応力分布

研究代表者 高橋 龍尚

[研究の背景と目的]

近年、顕微鏡観察下における計測技術の進歩により、微小循環領域での酸素輸送と酸素拡散現象の定量化が可能となり、血管運動時および末梢循環調節時の血管壁酸素消費量に関する研究が注目されている。通常、微小循環調節は、血管壁平滑筋による血管収縮や血管拡張の動的変化（運動）によってなされている。血管壁運動は、血圧、血管径、血管壁厚などのパラメータが決まれば、物理法則が成立する系として数学的に取り扱うことが可能となる。本研究では、この網膜血管分岐ネットワークと循環パラメータを用い、血中酸素分圧（酸素飽和度）のネットワーク分布と血管壁（内皮細胞と血管平滑筋細胞）による酸素消費量の分布および総量を推定する。これまで生理学の常識では、血管壁による酸素消費量は無視できるものとされてきた。しかし、内皮細胞は様々な生理活性物質・血管作動性物質を産生し循環調節に重要な役割を果たしている。また、血管平滑筋は筋原性の緊張を通して autoregulation に重要な役割を果たしている。したがって、血管壁の仕事量・エネルギー消費量についての定量化は、生理学上重要な情報といえる。本研究では、平滑筋の仕事量に比例する酸素消費量を考慮するため血管壁応力（circumferential wall stress）を推定する。また血管拡張物質（nitric oxide）産生に影響を及ぼす血管壁せん断応力（shear stress）の推定も行う。

[方法]

網膜の血管ネットワークモデルは、 $D_p^{2.85} = D_a^{2.85} + D_b^{2.85}$ （Dは血管内腔径）の関係を持つ母血管と2本の娘血管からなる2叉対称性分岐のフラクタル構造を用いた [Takahashi et al. 2009]。また、分岐間の距離は、 $L = 7.4r^{1.15}$ （r、血管半径；L、セグメント長）とする血管径の関数で定義された。血管径のべき乗指数2.85は、フラクタル次元（1.70）とブランチ指数（1.15）の合計からなる。任意の血管セグメントにおける血流量 \dot{Q}_g 、血流速度 \dot{v}_g 、血管壁せん断応力 τ_w は次式で与えられる： $\dot{Q}_g(r_g) = \pi r_1^2 \dot{v}_1 / 2^{g-1}$ 、 $\dot{v}_g = \dot{v}_1 (r_1 / r_g)^2 / 2^{g-1}$ 、 $\tau_w = \mu(r) \cdot \dot{\gamma}(r)$ 。ここで、 2^{g-1} は分岐順位（order, g）で表される同順位の血管数、 $\mu(r) = 0.043 / (1 + 4.29/r)^2$ は血

液の見かけの粘性、 $\dot{\gamma}_w(r) = 4\dot{v}_g / r_g$ は血管壁 shear rate（血流の速度こう配）である。血管壁平滑筋の仕事量に比例する酸素消費量を算出するために、血管壁周応力 [circumferential wall stress, $\sigma_w = P_i(r) \cdot r / w$, P_i は血管内外圧力差、wは血管壁の厚さ] を求め、それを平滑筋細胞の単位容積あたりの酸素消費量と各血管容積との積に掛けた。さらに、それらの値についてネットワークの全血管について積分を行った。また、血管内腔表面積と内皮細胞厚の積により内皮細胞容積を算出し、それに単位容積当たりの内皮細胞酸素消費量値を掛け、ネットワークの全血管について積分を行った。ネットワークの微小循環領域全体の酸素消費量は、ネットワークの流入・流出血管の細動脈酸素較差と血流量の積から算出した（Fick's Principle）。シミュレーションでは、網膜中心動脈分岐直後の細動脈の平均直径（ $d_f = 2r_f = 108 \mu\text{m}$ ）と平均血流速度（ $\dot{v}_f = 2.055 \text{cm/s}$ ）、網膜中心静脈直前の細静脈平均直径（ $147 \mu\text{m}$ ）のみを使用した。ネットワーク全体の計算は、質量の保存則（conservation of mass flow）とポワズイユの法則（Hagen-Poiseuille's law）に従った。

[結果と考察]

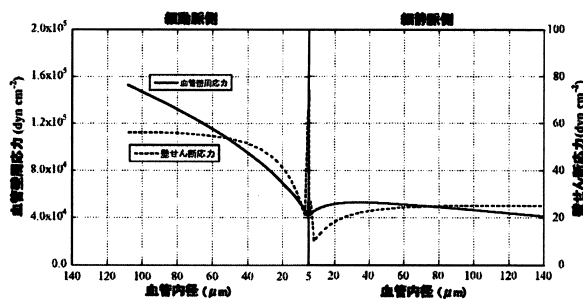


図1 血管壁周応力とせん断応力のネットワーク内分布と血管径の関係

図1は、血管壁周応力とせん断応力の血管径に対する分布を示している。細動脈内のせん断応力は、約40ミクロンまではほぼ一定であるが、そこから前毛細血管まで急激に減少する。毛細血管でのせん断応力は、一過性に上昇する。これは、赤血球のサイズが血管径よりも大きいためにそこを通過するのに生じるメカニカルな抵抗の上昇による。後毛細血管細静脈では再びせん断応力は増加するが、細動脈のそれに比べ低値を示す。血管壁周応力は、細動脈から前毛細血管まで減少

し、毛細血管ではわずかな増加を示した後、細静脈側ではほぼ一定の値を示す。細動脈に比べ細静脈の血管壁周応力が小さいのは、圧損失が血管径/血管壁厚の比率を上回るためである。

血管壁内腔表面積/血管壁容積のネットワーク積分値は網膜流入第1細動脈部位では $3.7 \times 10^2 \text{ cm}^{-1}$ 、毛細血管レベルでは $8.0 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ であった。この毛細血管レベルの大きな数値は、構造上（設計デザイン上）物質交換の効率を高める効果があり、機能の観点からその意義が理解される。図2は内皮細胞と血管平滑筋細胞のネットワーク内酸素消費量分布を示している。内皮細胞の酸素消費量は、血管が細くなるに従って徐々に増加した。一方、平滑筋の酸素消費量は、血管径が減少すると共に減少した。血管壁の厚さと血管壁周応力の減少により、血管サイズの減少と共に平滑筋酸素消費量は減少することになる。内皮細胞酸素消費量と平滑筋細胞酸素消費量の合計である血管壁酸素消費量は、内皮細胞酸素消費量依存的に血管サイズ減少の影響を上回る血管数の増加によって、太い細動脈と太い

細静脈から毛細血管に向けて増加し、毛細血管レベルで最大となった（図3）。

網膜微小循環ネットワーク全体の血管壁（内皮細胞と血管平滑筋）が消費する酸素量は、 $1.63 \times 10^{-7} \text{ ml O}_2/\text{s}$ であった。ネットワークの構成別では、細動脈側は $7.59 \times 10^{-9} \text{ ml O}_2/\text{s}$ 、毛細血管領域は $1.42 \times 10^{-7} \text{ ml O}_2/\text{s}$ 、細静脈側は $1.40 \times 10^{-8} \text{ ml O}_2/\text{s}$ であった。また血管ネットワークを含む網膜血管床全組織が消費する酸素は $8.61 \times 10^{-6} \text{ ml O}_2/\text{s}$ であった。したがって、ネットワーク全体の血管壁が消費する酸素は、組織全体の約1.9%であった。これは、微小循環領域に輸送される酸素の多くが、血管壁ではなく周りの組織で消費されることを示している。また、ネットワーク全体についての血管平滑筋の酸素消費量は、内皮細胞のそれに比べ1~2桁少ないことが明らかになった（図2）。内皮細胞の役割は平滑筋に比べ多岐にわたるため、内皮細胞の容積が比較的少ないにも関わらずエネルギー消費が多いと考えられる。

[引用文献]

Takahashi T. et al.: A mathematical model for the distribution of hemodynamic parameters in the human retinal microvascular network. J Biorheol 23: 77-86, 2009.

[発表論文]

Tatsuhisa Takahashi et al.: Theoretical analysis of oxygen consumption by vascular walls exposed to hemodynamic stress in the human retinal microcirculatory network. Trans Jpn Soc Med Biol Eng 48: 481-492, 2010 (in press).

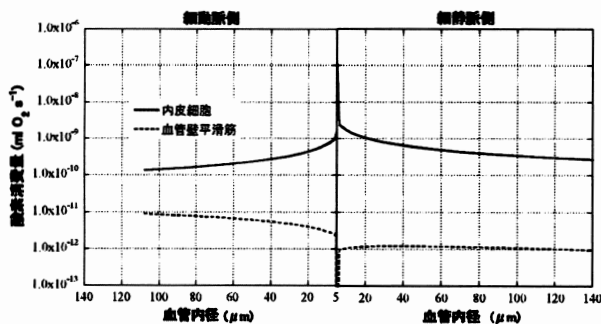


図2 内皮細胞及び血管壁平滑筋細胞の酸素消費量と血管径の関係

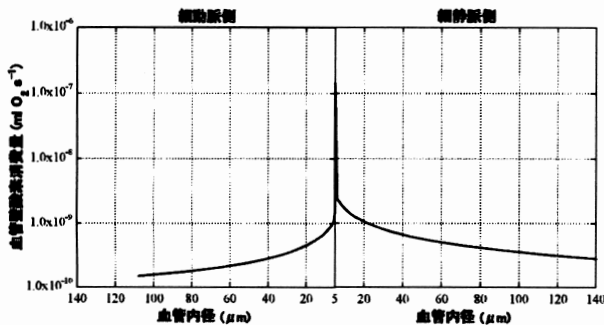


図3 血管壁酸素消費量のネットワーク内分布と血管径の関係